FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967

N° 412

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DICHARRY Françoise
Externe des Hôpitaux de PARIS

née le 26 Novembre 1941 à Lyon 3ème

Année 1967

Etude pharmacologique et clinique du MOXISYLYTE

Président : M. PERRAULT Marcel, Professeur.

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1967 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

DICHARRY Françoise
Externe des Hôpitaux de PARIS

née le 26 Novembre 1941 à Lyon 3ème

Année 1967

Etude pharmacologique et clinique du

MOXISYLYTE

Président : M. PERRAULT Marcel, Professeur.

. A mon Père et ma Mère,

Avec toute mon affection.

. A Jean-Pierre,

. A la mémoire de mes Grands-Parents,
d'Anita
de Maurice.

. A ma Famille,

. A tous mes Amis.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544317_0040

. A Monsieur le Professeur M. PERRAULT,

qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

Très respectueusement.

. A Monsieur le Professeur J.B. BOUVIER

à qui nous devons l'orientation de cette thèse,

Qu'il soit remercié pour l'enseignement prodigué avec bienveillance pendant notre externat.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

. A Monsieur le Docteur A. THENOT,

Il nous a proposé le sujet de cette thèse et
nous a conseillé avec bienveillance,

Qu'il trouve ici, l'expression de notre reconnaissance pour l'aide qu'il nous a apportée.

. A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

- Le Professeur M. ROUX,
- Le Docteur ANTONELLI,
- Le Professeur M. BROCARD,
- Le Docteur B. JAMAIN
- Le Professeur M. AUSSANNAIRE
- Le Professeur SERINGE
- Le Professeur J. MARCHE,

En témoignage respectueux.

. A Messieurs les Docteurs E. GILBRIN et P. PASQUIER,

En témoignage de ma sincère gratitude.

. A Mesdames les Docteurs VERON Et PELE.

- ETUDE PHARMACOLOGIQUE & CLINIQUE DU MOXISYLYTE -

INTRODUCTION

Les possibilités thérapeutiques mises à notre disposition à l'heure actuelle en pathologie artérielle périphérique sont multiples, tant médicales que chirurgicales, reposant sur un certain nombre de notions essentielles touchant l'étiopathogénie, l'anatomopathologie et l'évolution clinique de l'affection considérée. Cependant, les indications en sont parfois problématiques, toujours nuancées et devant tenir compte de multiples facteurs. De plus, il faut avouer qu'à ce jour aucune d'elles ne s'est révélée entièrement efficace, notamment en ce qui concerne les innombrables médications vaso dilatatrices.

Ainsi que le soulignent JOUVE (A) et BOURDE (C), les réactions vaso-motrices ont sans doute occupé une place excessive dans les spéculations physiopathologiques touchant la pathologie artérielle - ils distinguent au niveau des artères plusieurs ordres de faits : syndrômes vaso-moteurs purs au cours de la maladie de RAYNAUD (du moins à son début); syndrômes apparemment liés à des désordres vaso-moteurs mais s'accompagnant de thrombose avec incidence inflammatoire, telle la throm o-angiose des adultes jeunes; artériopathies par surcharge où il est par contre beaucoup plus difficile d'évaluer la part des phénomènes vaso-moteurs - et par suite dans les médications thérapeutiques. L'évolution des idées a donc naturellement modifié la place, devenue fort modeste, des différentes drogues vaso-dilatatrices; d'autant que la plupart ont une action globale et "ne sont pas capables d'assurer une augmentation du réseau de suppléance telle qu'elle puisse se traduire par une amélioration des signes fonctionnels et objectifs" (SAUTOT.J).

Cependant leur intérêt ne doit pas être considéré comme totalement négligeable et l'on peut reconnaître une efficacité réelle à certaines médications créant une vaso-dilatation régionale élective, comme c'est le cas pour le Moxisylyte qui fait l'objet de cette étude.

Avant d'aborder l'étude des propriétés pharmacologiques sympatholytiques de ce produit et celle des résultats obtenus en expérimentation clinique, celle-ci découlant de ceux là, nous nous proposons :
De commencer par un rappel général concernant les particularités anatomiques et physiologiques du système nerveux autonome, la distribution des fibres vaso-motrices dans l'organisme, la notion de récepteurs adrénergiques et la participation du système sympathique au tonus vasculaire. Nous rappellerons ensuite les principaux agents sympatholytiques existants classés en fonction de cette notion de récepteurs. Ceci pour préciser la place qu'occupe le Moxisylyte dans l'ensemble des drogues visant à modifier le tonus vasculaire.

Enfin, après l'étude pharmacologique qualitative et quantitative du produit faisant l'objet de ce travail, nous terminerons sur ses nombreuses possibilités thérapeutiques, en insistant sur les travaux effectués en Allemagne et en Grande Bretagne. Ceux-ci soulignent en effet son efficacité spasmolytique artérielle et son intérêt dans le traitement de certains désordres vasculaires périphériques, par rapport aux vaso-dilatateurs usuels habituellement employés dans la correction de ces troubles.

I - SYSTEME SYMPATHIQUE - GENERALITES.

Depuis Langley, on définit le système nerveux autonome, sympathique et para-sympathique, comme l'ensemble des systématisations nerveuses coordonnant les fonctions de la vie végétative, sans contrôle de la volonté. Son effecteur est le viscère.

- A la différence du système nerveux central, où le neurone est unique et se termine au niveau de la plaque motrice, on note ici l'existence d'un relais ganglionnaire et donc de deux neurones, et d'une terminaison diffuse de la fibre post-ganglionnaire sur l'organe effecteur.

- Le système nerveux végétatif agit sur l'organe innervé par l'intermédiaire d'une substance chimique libérée à l'extrémité du nerf.

- Sympathique et para-sympathique sont deux systèmes antagonistes différant par leurs émergences, leur médiateur chimique et leur rôle physiologique.

Le système para-sympathique, dont les centres ont une localisation crânienne et sacrée, agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine. Il joue un rôle de réserve.

Le système sympathique, au contraire, est un système catabolisant de défense.

- Issues d'une zone localisée d'émergences, dans la moelle dorso-lombaire, les fibres nerveuses se distribuent en éventail à l'organisme tout entier.
- La médullo-surénale, dont l'innervation par les splanchniques est cholinergique, comme l'innervation préganglionnaire végétative, représente l'homologue du neurone post-ganglionnaire sympathique. Elle s'intègre ainsi au système sympathique, en dépendant et participant à ses réactions.
- Les fibres post-ganglionnaires sympathiques, agissant sur la cellule effectrice par l'intermédiaire de la nor-adrénaline, ont les mêmes actions que l'hormone circulante, d'origine médullo-surrénalienne.

l'adrénaline : broncho-dilatation - inhibition intestinale - excitation de la sécrétion salivaire - dilatation pupillaire - sécrétion du glucose par le foie - accélération cardiaque et action vaso constrictive, qui dans le cadre de cette étude nous intéresse plus particulièrement et sur laquelle nous nous attarderons.

1) - Les nerfs vaso constricteurs se distribuant à tous les territoires vasculaires (artères - capillaires - veines) sur lesquels ils exercent un tonus permanent, la section d'une fibre entraînant une vaso-dilatation dans le territoire intéressé.

- a) Les fibres ont leur origine dans le cortex, l'hypothalamus et la région bulboprotubérantielle, et par des variations dans leurs décharges toniques, règlent centralement le tonus dans une large zone. Cette activité est à son tour réglée par la "oblongata" médullaire d'où partent les influences excitatrices ou inhibitrices.

- b) Les fibres pré-ganglionnaires cholinergiques s'échappent par les racines antérieures. Après relais dans les chaînes paravertébrales ou dans des ganglions plus périphériques, les voies vaso-motrices gagnent les vaisseaux par des neurones adrénergiques
  - soit en empruntant le trajet des nerfs mixtes et des réseaux périartériels, comme c'est le cas pour la périphérie (peau, muscles, etc....);
  - soit constituant des voies autonomes : grands et petits splanchniques pour les principaux viscères abdominaux : rate, reins, foie, pancréas, tube digestif.

L'ensemble de ces voies vaso-motrices semblent exercer peu d'influence sur le cerveau ou le myocarde, mais dominer complètement les shunts artério-veineux cutanés. En outre, l'influence vaso-motrice splanchnique est prépondérante dans la régulation de la tension artérielle, étant donné l'étendue des territoires contrôlés.

- c) Dans l'intimité de la paroi artérielle, au niveau des cellules musculaires lisses de la média (rappelons ici que l'innervation vaso-motrice intéresse en priorité les artères les plus fines, les plus musculaires) se terminent les fibres vaso-motrices agissant sur les fibres musculaires par libération in situ d'adrénaline(ou d'acétyl-choline quand il s'agit de neurones para sympathiques). Il existerait au sein de ces terminaisons nerveuses des structures vésiculaires où se trouvent stockées les substances effectrices : substances fabriquées in situ comme c'est le cas pour la nor-adrénaline, mais aussi amines catéchiques puisées dans le courant sanguin et provenant des médullo-surénales.

- d) Enfin, au sein de la paroi musculaire artérielle, il semble que l'on puisse admettre la réalité de différents récepteurs, stimulés spécifiquement par telle ou telle substance et qui règlent ainsi la réponse des structures musculaires, dans le sens d'un relâchement ou d'une contraction. Nous y reviendrons.

BAILLET précise que l'ensemble ainsi décrit - fibre musculaire lisse - terminaison végétative - est soumis à des imprégnations humorales diverses : bien entendu adrénaline et nor-adrénaline. Mais également d'autres substances circulantes : histamine et sérotonine (modifications vaso-motrices essentielles au cours des phénomènes allergiques)et "Kinine" (brady-kinine - angiotensine

2) - L'ensemble des territoires vasculaires ainsi soumis au contrôle nerveux vaso constricteur sympathique et humoral adrénalinique participe par ses réactions vaso-motrices à la régulation de la tension artérielle. En effet, la tension artérielle, rappelons le, varie comme le produit du débit cardiaque et de la résistance périphérique. A débit constant, le flux sanguin varie comme la résistance périphérique, laquelle dépend essentiellement de la vaso-motricité.
Celle-ci relève à son tour de multiples facteurs et en particulier du contrôle vaso constricteur sympathique, la contraction ou le relâchement de la musculature lisse artérielle réglant la résistance à la poussée excentrique du sang dans les vaisseaux en fonction des besoins de la régulation tensionnelle artérielle et de l'irrigation des différents tissus.

Cependant, notons tout de suite que le contrôle du tonus vasculaire fait intervenir d'autres mécanismes, en particulier des facteurs physiques. Tonus myogénique, etc... Nous y reviendrons ultérieurement.

- la mise en jeu des voies végétatives, notamment celle des voies vaso motrices constrictives, est entretenue et réglée par les centres dont elles émanent. Il s'agit d'une mise en jeu réflexe, avec régulation par "feed-back" négatif.

- les informations parviennent de la périphérie au centre par des voies centripètes sensitives pouvant appartenir aussi bien au système nerveux central qu'au système nerveux autonome.

- des centres repartiront les influences excitatrices ou inhibitrices propres à rétablir l'équilibre.

Les appareils sensitifs végétatifs correspondent à deux formes d'intervention - spécifique, adaptée à un type donné d'intervention :

ph - CO_2 - O_2

torsions - pressions

modification de la tension artérielle

- douloureuse, par des fibres à terminaisons libres.

Ainsi, toute modification tensionnelle artérielle déclenche l'entrée en jeu de mécanismes compensateurs, non pas en agissant directement sur les centres adrénalino-sécréteurs mais par un mécanisme réflexe provoqué à partir des zones barosensibles, les voies centripètes étant les nerfs barosensibles cardio-aortiques et sino-carotidiens.

II - RECEPTEURS ADRENERGIQUES

- C'est en se basant sur un certain nombre d'observations que AHLQUIST, en 1948, proposa les termes de alpha et bêta-récepteurs pour les sites adrénoceptifs des muscles lisses où les catécholamines produisent soit une excitation, soit une inhibition, ceci dépendant du lieu d'action de ces drogues, mais également de la dose.

- Cette notion, vérifiée et admise expérimentalement par des expériences pharmacologiques, est une réalité qui répond à des classifications pharmacologiques, mais dont on ne connait ni la nature chimique, ni la nature histologique.

- La Nor Adrénaline est la plus puissante comme excitateur du muscle lisse. Elle agit essentiellement sur les alpha-récepteurs, très peu sur les bêta-récepteurs.
- L'Isoprotéranol montre un schéma d'activité inverse, stimulant électivement les récepteurs bêta.
- L'Adrénaline est relativement puissante à la fois comme agent excitateur et comme agent inhibiteur du muscle lisse. Elle agit à la fois sur les alpha récepteurs et sur les récepteurs bêta.

Ainsi :

Les récepteurs alpha, innervés, répondent par une contraction de la fibre musculaire lisse à la stimulation de la nor adrénaline et de l'adrénaline. La majorité des drogues sympatholytiques, comme par exemple la dibenzyline, agissent électivement sur cet effet d'excitation. Ce sont des drogues "alpha-bloquantes". L'atropine est sans effet.

Les bêta-récepteurs, eux, ne sont pas innervés. Ils sont stimulés par l'adrénaline et l'isoprotéranol, très peu par la nor adrénaline, avec comme réponse une dilatation de la fibre musculaire lisse. Il existe très peu de drogues, tel le dichloro-isprotéranol, pouvant bloquer les effets bêta. L'inversion des effets de l'adrénaline lors de l'administration d'un adrénolytique, s'explique par le blocage des alpha-récepteurs, ne laissant persister alors que la seule réponse bêta.

- Les cellules effectrices du sympathique peuvent avoir soit des alpha-récepteurs, soit des bêta-récepteurs, soit les deux. En général, elles ont une prépondérance de récepteurs d'un type et une faible proportion de l'autre.

- Ainsi, il existe au niveau de la musculature lisse de la paroi artérielle des vaisseaux de la motricité volontaire (artères squelettiques) une majorité de bêta-récepteurs, par lesquels l'adrénaline entraîne une vaso-dilatation. Le petit nombre de récepteurs alpha qui s'y trouvent localisés aussi permet à la nor adrénaline d'entraîner une vaso constriction, son effet sur les récepteurs bêta étant presque nul.

- Voici, d'après GOODMAN et GILMAN, la répartition des récepteurs adrénergiques dans l'organisme :

1) au niveau des vaisseaux :

- Il ne semble pas y avoir de récepteurs adrénergiques dans la paroi artérielle des coronaires
- vaisseaux cérébraux : récepteurs du type alpha
- vaisseaux pulmonaires : récepteurs également du type alpha
- vaisseaux des viscères abdominaux : récepteurs des deux types, alpha et bêta :
  - récepteurs bêta dans les vaisseaux hépatiques
  - récepteurs alpha dans les autres
- vaisseaux des muscles de la motricité volontaire : majorité de bêta-récepteurs plus une petite proportion de récepteurs alpha
- vaisseaux de la peau et des muqueuses : récepteurs alpha

2) Intestin : il existerait un mélange de récepteurs des deux types

3) Muscle cardiaque et tissu nodal : leur réponse aux influx adrénergiques et aux catécholamines circulantes est une augmentation de la fréquence et de la force de contraction. L'Iso-protéranol étant le plus puissant pour produire ces effets inotrope + et chronotrope +, on peut considérer qu'ils ont donc les propriétés des bêta-récepteurs.

Pour conclure, disons que :

- l'activation des alpha récepteurs provoque :
  - vaso constriction
  - mais également : - ectopie cardiaque
    - effets gastro intestinaux
    - effets salivaires
    - effets pilo moteurs

- effets oculaires
- effets hyperglycémiants
- excitation utérine

Celle des bêta-récepteurs est responsable de :

- tachycardie
- vaso-dilatation
- broncho-dilatation
- relâchement utérin

III - REGULATION DU TONUS VASCULAIRE

- Ainsi que nous l'avons rappelé plus haut, le flux sanguin, à débit constant, varie comme la résistance périphérique.

- Les estimationsde cette résistance montrent de larges différences d'un tissu à l'autre, différences reflétant, semble-t-il, les besoins nutritionnels de ces tissus.

- En effet, il est évident que les besoins sont variables et les contrôles variables de tissu à tissu.

- De plus, il y a une capacité de flux sanguin maximale qui doit être suffisante pour répondre aux demandes nutritionnelles maximales. Ainsi, le muscle squelettique en activité, comme la régulation thermique, le fonctionnement rénal ou la circulation gastro-intestinale nécessitent des apports nutritionnels plus importants, ceci étant possible grâce aux modifications de la résistance périphérique au profit de la zone en activité.

- Le tonus du muscle lisse vasculaire, ainsi que nous l'avons dit, en rappelant les activités du système nerveux sympathique, est modifié par des influences nerveuses excitatrices ou inhibitrices, par l'intermédiaire de substances vaso-motrices libérées localement ou par voie systémique. Cette activité étant contrôlée par les centres bulbaires, eux-mêmes en relation étroite avec les centres supérieurs encéphaliques et corticaux.

- Mais des facteurs, autres que ces facteurs nerveux et humoraux contribuent également à règler le tonus vasculaire.

a) Un élément mécanique : qui est la modification des propriétés mécaniques des parois artérielles (R.P.)
Pour Heymans, c'est l'état de contraction et ainsi la résistance à l'étirement de la paroi artérielle dans laquelle sont localisés les récepteurs, qui constituent les facteurs primitifs.
Ainsi, pour une fibre élastique donnée, vont intervenir :

- la vitesse du changement de pression, aussi bien que la pression elle-même,
- l'étirement de la fibre,
- la vitesse avec laquelle cet étirement est réalisé. Les vaisseaux élastiques étant en fait viscoélastiques offrent une résistance à la mise en tension qui varie suivant la rapidité avec laquelle cette tension est appliquée.
- le rapport diamètre du vaisseau sur épaisseur de la paroi.

b) l'existence d'un tonus myogénique propre

- Folkow, en 1956, montra que le débit sanguin à travers le membre postérieur du chat triplait après blocage des fibres vaso-constritives par anesthésie régionale.

- De la même manière des agents pharmacologiques dits "musculotropes" comme les nitrites, la papavérine ou l'aminophylline augmentent encore le débit sanguin, après qu'une dilatation maximale ait été obtenue, par le même procédé cité ci-dessus dans la préparation membre postérieur du chat.
Ces substances spasmolytiques de la fibre lisse agissent directement sur des récepteurs myogéniques localisés comme les récepteurs adrénergiques dans la paroi musculaire. Leur distribution dans l'organisme est variable : ainsi au niveau des vaisseaux coronaires, la contribution myogénique au tonus vasculaire est dominante. Elle est modérée pour d'autres circuits artério-veineux (peau) négligeable pour d'autres encore. Ces réponses physiologiques sont naturellement altérées dans les artères âgées, ou en cas de maladie artérielle.

c) Tonus résiduel ou "basal" (Folkow 1960)

Nicol et Webb rapportent l'observation sur de petits vaisseaux de plusieurs tissus de contractions et dilatations rythmiques, phénomènes qui n'ont jamais été observés sur de gros et moyens vaisseaux. Cette automaticité myogénique, indépendante des nerfs extrinsèques ou de substances véhiculées par le sang, conservée après blocage du système autonome, se faisant sans contrôle ganglionnaire, constitue le tonus résiduel.

Pour conclure, d'après nos conceptions actuelles de l'intégration centrale de la vaso motricité sympathique, il est possible d'intervenir aux différentes jonctions fonctionnelles des voies descendantes pour modifier le tonus vasculaire.

Nous disposons théoriquement de multiples moyens pharmacodynamiques pour bloquer l'influx descendant en un site précis :

- au niveau du cortex : par les dépresseurs centraux
- par blocage ganglionnaire : par les ganglioplégiques. En fait, introduites par voie générale, à des doses suffisantes, ces drogues entraineraient une hypotension orthostatique qui en limite l'emploi (BAILLET).
- ou enfin, après la sinapse ganglionnaire, et ceci par :
  - les substances sympatholytiques, parmi lesquelles Goodman et Gilman distinguent :
  - une classe groupant plusieurs agents dits "anti-adrénergiques" et dont les sites d'action sont différents pour chacun d'eux. Nous y reviendrons.
  - un deuxième groupe de médicaments interférant directement avec les récepteurs adrénergiques. Pour les auteurs Anglais, les drogues vaso dilatatrices les plus efficaces seraient en effet celles qui agissent sur les récepteurs situés sur les cellules musculaires lisses elles-mêmes, c'est à dire des substances bloquant les alpha-récepteurs mais également :
  - les agents agissant directement sur les récepteurs myogéniques (acide nicotinique - papavérine - etc....). En

fait, il semblerait que leurs effets soient transitoires.
- les drogues stimulant les bêta-récepteurs : Isoxsuprine

Nous nous contenterons d'avoir cité ces deux derniers groupes de médicaments qui, bien que d'un grand intérêt dans le traitement des maladies vasculaires périphériques, débordant du cadre de cette étude. Nous verrons d'ailleurs plus loin l'activité comparée de ces drogues et du moxisylyte, au cours de l'étude clinique. Mais nous avons seulement voulu ici les situer par rapport aux agents sympatholytiques dont nous allons dresser la liste, d'une manière aussi brève que possible.

IV - SYMPATHOLYTIQUES (Goodman et Gilman)

1) - Agents anti adrénergiques = Guanéthidine
Bretylium
alcaloïdes du Rauwolfia
alpha-méthyl - dopa

a) La Guanéthidine combinerait deux effets :
- diminution de libération du médiateur chimique au niveau des vésicules périphériques
- effets sympathomimétiques directs et indirects en rapport avec une hypersensibilité des cellules effectrices

Une injection intra-veineuse rapide de cette substance entraine sur les vaisseaux une réponse en trois phases :
- chute rapide de la pression artérielle, accélération du débit cardiaque et chute de la résistance périphérique.
- puis hypertension artérielle secondaire pouvant persister plusieurs heures.
- enfin, chute progressive de la tension artérielle persistant pendant plusieurs jours.

Ces effets sont cumulatifs, les complications pouvant apparaitre très longtemps après surdosage.
Son usage thérapeutique est actuellement limité à certaines hypertensions artérielles et quelques cas de tachycardies paroxystiques.
Elle est contre-indiquée dans les phéochromocytomes en raison de la "sensibilisation" marquée des fibres lisses aux catécho-

lamines circulantes (de la même manière que la sympathectomie "sensibilise" les fibres lisses à l'action de l'adrénaline - Freeman - Smithwick et White)

b) Le Bretylium : a un effet anti-hypertensif moins marqué et de courte durée. Il agirait en empêchant les vésicules périphériques de déverser leurs produits actifs.

c) La plupart des effets pharmacologiques des dérivés du Rauwolfia ont été attribués au fait qu'ils vident les réserves de catécholamines et de 5-hydroxytryptamine dans de nombreux organes : en particulier le cerveau, le coeur, les vaisseaux sanguins, à la terminaison des fibres post-ganglionnaires.

- certains alcaloïdes du Rauwolfia (Réserpine) témoignent de propriétés hypotensives et sédatives d'origine centrale. Leur action sur le système nerveux autonome (augmentation de l'activité parasympathique - action adrénalytique à fortes doses) serait également d'origine centrale.
Après un effet sympathomimétique transitoire lié à la libération probable des réserves, et uniquement après administration parentérale de doses assez élevées, la réserpine entraine une chute de la tension artérielle se développant lentement, associée à une bradycardie d'origine vagale et probablement par diminution des effets sympathomimétiques. Cette action est plus marquée chez l'hypertendu que chez le normotendu. Mais cette action hypotensive puissante, progressive et durable s'observe à des doses importantes où l'effet sédatif domine, pouvant aller jusqu'à l'état dépressif, ce qui en limiterait son utilisation chez l'homme pour des traitements de longue durée (Hazard)

- D'autres, telle la Raubasine, sans effets secondaires notables, en particulier dépressifs, ont des actions sympatholytiques marquées, inversant les effets de l'adrénaline et de la noradrénaline. On peut utiliser leurs propriétés vaso-dilatatrices et spasmolytiques dans les maladies vasculaires périphériques.

d) Alpha-méthyl Dopa inhibiteur de la décarboxylase agirait par déviation du métabolisme des amines biogènes, entrainant une déplétion des réserves tissulaires de nor-adrénaline. Son action

hypotensive est de type orthostatique, associée habituellement à une action sédative.

2) Drogues bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques

Nombreuses et variées, ces différentes drogues interférant avec les récepteurs alpha-adrénergiques localisés dans les parois musculaires lisses artérielles sont des substances vaso-dilatatrices plus ou moins efficaces.
La plupart se caractérisent par un manque de spécificité et la fréquence d'autres effets associés : sympathomimétiques
anti-acétylcholiniques
anti 5-hydroxytryptamine
etc.....
limitant leur emploi thérapeutique dans les maladies vasculaires périphériques.

a) La phénoxybenzamine - (Dibenzyline) est un agent alpha-bloquant puissant et irréversible. Ses effets sont prolongés et difficiles à combattre. A fortes doses, il est capable de produire chez l'homme un bloc adrénergique.
Il est, en outre, antiacétylcholine, antihistamine et anti 5-hydroxytryptamine.
Ses effets secondaires sont fréquents, en particulier nausées, vomissements, lassitude.

b) Les Alcaloïdes de l'ergot de seigle furent les premiers découverts et possèdent des effets complexes.
- Alcaloïdes naturels (ergotamine) ou hydrogénés entrainent un blocage compétitf relativement puissant.
- Ils suppriment ou inversent les effets hypertensifs de l'adrénaline et des autres amines.
- Ils bloquent également la stimulation des nerfs adrénergiques.
- A ces propriétés sympatholytiques, s'ajoute une activité propre: action vaso constrictive directe de l'alcaloïde par stimulation directe de la fibre musculaire lisse (action "musculotrope").
- la faible marge thérapeutique a pu entrainer, au cours de traitements prolongés et chez des sujets sensibles, quelques accidents cardiaques (syncopes - angines de poitrine - variations

ischémiques de l'électrocardiogramme) et jusqu'à des gangrènes des extrémités (Hazard).

- Par hydrogénation de la double liaison de l'acide lysergique, on obtient des dérivés moins toxiques, sans propriété myotonique, pour des effets sympatholytiques accrus.
- Ce sont des antagonistes de la 5-hydroxytryptamine
- On les utilise essentiellement dans les céphalées vaso-motrices.

c) Les dérivés de l'Imidazoline - Tolazoline et Phentolamine

En dehors de leur activité alpha bloquante modérément efficace et relativement transitoire, possèdent des effets directs importants sur le muscle lisse et le muscle cardiaque, particulièrement nets en ce qui concerne la Tolazoline, et masquant ou modifiant cette activité.

- Administrés par voie intra-veineuse (Goodman) ils provoquent une vaso dilatation et une stimulation cardiaque, les réponses de la pression sanguine variant suivant la contribution de ces deux effets.
- La Phentolamine entraînerait une chute de la pression artérielle
- La tolazoline plutôt une augmentation
- Ces deux corps augmentent le débit sanguin périphérique cutané, mais aux doses habituelles, cette action serait peu marquée
- La stimulation cardiaque, couramment produite aux doses thérapeutiques chez l'homme constitue un signe de surdosage. Ces deux substances ne sont en effet pas des inhibiteurs des réponses inotrope + et chronotrope + du myocarde aux stimuli adrénergiques. Elles sont elles-mêmes au contraire des stimulants efficaces du myocarde. La Tolazoline notamment semble si active dans ce domaine que sa concentration dans les tissus a été déterminée par des dosages biologiques sur des coeurs isolés. Cet effet semble être de nature sympathomimétique.
- Elles augmentent le péristaltisme intestinal chez l'homme et chez l'animal.
  Cette réponse motrice est de nature parasympathomimétique, car elle est bloquée par l'atropine.
- Elles stimulent la sécrétion gastrique (sécrétion acide et pepsine) et potentialisent les effets stimulants de l'histamine.

- Enfin, elles ne modifient pas les réponses des béta-récepteurs et sont inefficaces sur les effets métaboliques de l'adrénaline.

Proposés comme vaso dilatateurs périphériques et dans le diagnostic des phéo-chromo cytomes, l'existence possible de réactions secondaires gênantes (tachycardies - arythmie - douleurs angineuses - troubles digestifs - aggravation d'un ulcère préexistant) les font utiliser avec quelques précautions.

d) Parmi les autres agents alpha-bloquants, les dérivés du benzodioxane bien que peu utilisés méritent d'être cités. Agents moins puissants, facilement réduits, ils possèdent par ailleurs de nombreuses autres actions.

- stimulation directe de la plupart des muscles lisses (en particulier vaisseaux périphériques et coronaires)
- dépression myocardique (ils protègent le coeur contre les fibrillations)
- action centrale avec stimulation de l'activité vagale et sympathique et dépression des réflexes cardio-vasculaires.

Le Piperoxane, hypertenseur chez les sujets normaux, est hypotenseur chez ceux dont l'hypertension relève d'une augmentation des catécholamines circulantes. Cette réponse différentielle peut être employée dans le diagnostic des phéochromocytomes.
Les effets secondaires sont habituels : nausées, vertiges, refroidissement des extrémités - hyperpnée - palpitations et hypertension.

e) Nous terminerons cette liste par la Yohimbine dont l'action bloquante est de durée limitée.
Elle constitue un excellent réactif pharmacologique permettant de différencier les effets du sympathique qu'elle supprime, de ceux de l'adrénaline qu'elle inverse.
Ses effets sur le muscle lisse sont minimes.
Son action sur le système nerveux central est moins marquée que celle du benzodioxane.
Disons enfin qu'on a pu l'utiliser sporadiquement comme aphrodisiaque sans preuves formelles de son action d'ailleurs.

Utilisation thérapeutique

Les différentes drogues alpha bloquantes ont été employées pour traiter l'hypertension artérielle et les maladies vasculaires périphériques.

- Dans le premier cas, les résultats semblent s'être avérés assez décevants et Goodman les considère comme de mauvais hypotenseurs malgré leurs propriétés vaso-dilatatrices.
- Dans le cadre des troubles vasculaires : maladies occlusives artérielles maladie de Raynaud - thrombo angéite oblitérante - séquelles de gelures - ulcération chronique de la peau etc.... indépendamment du fait que ce sont des agents manquant de spécificité, doués de propriétés autres que le seul effet vaso-dilatateur et par là susceptibles d'entraîner des réactions secondaires gênantes, ils semblent avoir donné, dans l'ensemble, peu de résultats très satisfaisants, encore que de nombreux rapports aient donné de bons résultats dans la claudication intermittente.
  Mais pour Goodman ces résultats ne seraient que subjectifs, car il n'y a pas d'augmentation de la circulation dans les muscles squelettiques.

- En effet, nous allons expliquer ce fait, ayant eu communication personnelle de travaux anglais non encore publiés.
  Leurs auteurs considèrent que les drogues vaso dilatatrices sont efficaces sur les membres normaux et inefficaces dans les maladies artérielles occlusives parce que le sang est détourné des tissus ischémiés.

- Ceci suppose une chute de la pression de perfusion locale dépassant encore la chute de la résistance périphérique produite par la vaso dilatation thérapeutique.
  Ces facteurs sont exacts pour les drogues vaso dilatatrices courantes qui agissent directement sur les cellules musculaires lisses des parois artérielles. Dans ce cas, le débit sanguin à travers la région proximale du membre est très augmenté, mais le débit distal dans une occlusion artérielle peut même être réduit.

- Ainsi, dans une étude clinique portant sur 120 cas, les acteurs montrent qu'avec des vaso dilatateurs type papavérine ou Tolazoline, on obtient une augmentation du débit dans l'artère fémorale, mais non dans le mollet (territoire musculaire) ou dans le pied (territoire cutané) à cause du shunt proximal à travers l'importante masse musculaire de la cuisse.

Cependant, il apparait que de récentes études pharmacologiques et cliniques ont entraîné l'identification d'un nouveau produit prenant rang dans l'arsenal thérapeutique vaso dilatateur, entraînant une vaso dilatation spécifique et hautement efficace : le MOXISYLYTE (ou thymoxamine).

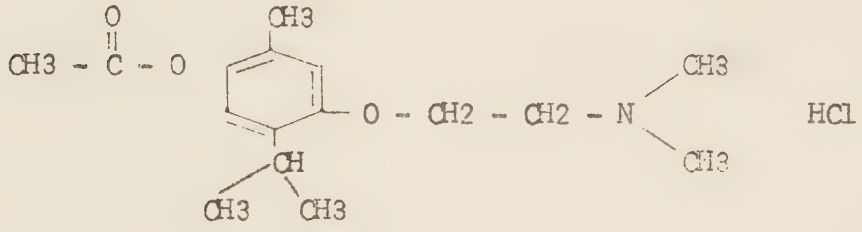
V - LA MOXISYLYTE

- est un agent de synthèse adrénolytique et sympatholytique majeur, présentant un antagonisme compétitif et réversible pour la nor-adrénaline au niveau des alpha-récepteurs.

- sa spécificité et sa toxicité quasi nulle en font un médicament intéressant pour traiter une série de désordres vasculaires.

Formule chimique

Il s'agit du chlorhydrate de 6 acétoxy-thymoxy éthyl diméthyl amine



La dénomination dans les travaux allemands et en Grande-Bretagne est la thymoxamine (acétate 4 - (2 - diméthylamino éthoxy) - 5 - Isopropyl - 2 méthylphényl).

TOXICITE

Etudiée dans la thèse de Leclerc (1961) à partir des travaux de Mercier nous n'y reviendrons pas - elle est très faible.
Disons seulement que dans l'ensemble les doses toxiques sont bien supérieures aux doses habituelles utilisées en thérapeutique.

SPECIALISATION : en France sous forme de comprimés à 10 mg
comprimés à 30 mg
Suppositoires

en Angleterre : tablettes dosées à 5 mg
Ampoules dosées à 5 mg, 30 mg.

PHARMACOLOGIE

I - L'action sympatholytique et adrénolytique du moxisylyte représente l'activité essentielle de ce produit.
Il convient de mentionner ici les travaux de Greef et Schumann sur la pharmacologie qualitative de ce produit.

Sur la tension artérielle

- Chez le chien chloralosé

dont les pneumo gastriques ont été sectionnés et qui est soumis à la respiration artificielle, le moxisylyte provoque une hypotension dès la dose de 0,5 mg/Kg. Celle-ci va passer de - 2 à - 8 cm pour des doses de 1 à 10 mg/Kg. L'hypotension obtenue est durable.

Dans les mêmes conditions, dès la dose de 0,6 mg/Kg on note une légère inversion de l'effet hypertensif de l'adrénaline.

L'hypertension déclenchée par la nor-adrénaline est sensiblement diminuée en intensité et en durée.

- Chez le lapin

On observe également une suppression des effets hypertensifs de l'adrénaline et on note pour une dose de 1 mg/Kg de moxisylyte une inhibition de l'hypertension obtenue par excitation du bout central du X

Cette substance réduit la contraction de la membrane nyctitante du chat induite par l'adrénaline
- Elle abolit la réponse de l'utérus de lapine à l'adrénaline
- Elle abolit la réponse de la vésicule séminale de cobaye à l'adrénaline.
- Elle réduit sans l'abolir, l'inhibition adrénalinique de l'intestin grêle.

II - Les expériences quantitatives effectuées par BIRMINGHAM et SZOLCSANYI en 1965 sur des tissus isolés laissent supposer que la thymoxamine (ou moxisylyte) est un antagoniste compétitif des alpha-récepteurs.

Cette étude a été conduite dans le but de caractériser la nature exacte du blocage et de mesurer la puissance du produit.
Les auteurs ont utilisé différents tissus :

- canal déférent de cochon d'inde
- bandes artérielles provenant de cochons d'inde, de lapins, de chats et de chiens.
- fundus de rat
- oreillettes de cochon d'inde
- iléon de cochon d'inde

Les tissus isolés furent suspendus dans des baignoires pour organes pourvues d'une enveloppe et contenant 20 ml de solution Krebs dégageant 95% d'oxygène et 5% de bioxyde de carbone. Les contractions furent enregistrées sur du papier fumé avec des leviers d'écriture frontale isotonique.

- Les produits pharmaceutiques employés furent les suivants :
chlorhydrate d'acétyl choline, bitartrate d'adrénaline, angio-tensin dihydroergotamine méthane sulfonate, phosphate acide d'histamine, sulfate créatinine, 5-hydroxy-tryptamine, bitartrate de nor-adrénaline, hydrochlorhydrate de piperoxan,hydrochlorhydrate de propanolol, hydrochlorhydrate de thymoxamine.
Les concentrations furent exprimées en concentration du sel ou en concentration de la base des solutions considérées

- Ainsi sur le canal déférent
- La dose de début de la nor-adrénaline fut 2 à 4 x 10^{-6}M et la réponse augmenta avec des augmentations doubles en concentration jusqu'à des réponses maxima de 1,28 ou 5,2 x 10^{-4}M

- des courbes de réponses à la dose initiale furent répétées (habituellement 3 fois) jusqu'à ce que la réponse du canal fut constante.

- des courbes de réponses de doses à la nor-adrénaline furent répétées en la présence d'une série de concentrations de thymoxamine qui fut ajoutée au bain 2 minutes avant chaque dose de nor-adrénaline.

- des concentrations de thymoxamine allant de 1 x 10^{-8} à 1,8 x 10^{-6}M déplacèrent les courbes de réponses de doses enregistrées pour la nor-

adrénaline à la droite des courbes pour la nor-adrénaline seule. Les courbes, en la présence de l'antagoniste furent parallèles aux courbes en l'absence de l'antagoniste. Les hauteurs de réponse maxima ne furent pas abaissées par la thymoxamine.

Au terme de ces expériences les deux auteurs ont pu conclure que :

1) - En tant qu'antagoniste de la nor-adrénaline vis à vis des alpha-récepteurs lors de l'action sur le canal déférent et sur le muscle souple vasculaire, la thymoxamine répondait aux exigences d'antagonisme compétitif visant les critères définis par de nombreux auteurs (Gaddum - Schild - Furchgott - A. Rumulakshana et Schild).

2) - Les courbes de réponses de doses enregistrées en la présence de diverses concentrations de thymoxamine se trouvaient à droite de celles établies en l'absence d'antagoniste, et parallèles à celles-ci. L'antagonisme était surmontable, les réponses maxima étant de la même hauteur en présence comme en absence d'antagoniste.

3) - L'antagonisme fut trouvé complètement reversible par des lavages de tissus répétés, la quantité des lavages et le laps de temps nécessaire pour rétablir la sensibilité d'origine au médiateur chimique dépendant de la concentration de l'antagoniste utilisé.

4) - Il fut trouvé que les critères quantitatifs étaient remplis. Sur toute l'étendue d'une série de 180 doses pour la Thymoxamine sur le canal déférent, il existait une relation linéaire entre le rapport-dose de la nor-adrénaline moins un et la concentration de l'antagoniste.

5) - Dans l'échelle des agents alpha-bloquants, la thymoxamine fut trouvée plus puissante que le piperoxan et moins puissante que la dihydroergotamine.

III - Cette étude a permis également à leurs auteurs de mettre en évidence deux propriétés caractéristiques de la drogue que Greff et Schümann avaient déjà notées mais sans en tirer de conclusion en ce qui concernait le mode d'action du produit.

- L'action histaminolytique :

La thymoxamine est un antagoniste compétitif surmontable et réversible de l'histamine au niveau des récepteurs de l'histamine. C'est d'ailleurs un antagoniste relativement faible si on le compare aux drogues antihistaminiques bien établies comme la mepyramine.
La relative spécificité de cette substance pour les alpha-récepteurs adrénergiques :
En effet, elle est sans effet sur la réponse des oreillettes de cobaye à l'adrénaline, tissu sur lequel la thymoxamine sembla n'avoir aucune activité de blocage pour les bêta-récepteurs.

- Elle est sans effet sur les contractions de l'aorte de lapin produits par l'angiotensine

- Elle ne modifie pas la réponse du fundus de rat à la 5-hydroxytryptamine.

Le Moxisylyte semble donc, parmi les nombreuses drogues sympatholytiques alpha-bloquantes, la substance la plus spécifique, ce qui explique bien l'absence de manifestations secondaires gênantes.

TOLERANCE

La tolérance le plus souvent parfaite de ce produit est, en effet, un fait remarqué par tous les expérimentateurs, tant Français qu'Etrangers. Ils soulignent le peu et même l'absence de réactions secondaires et ceci même à longue échéance.

Quand ils existent, les effets secondaires sont le plus souvent à type de :

- migraines
- rougeurs de la face
- perturbations gastro-intestinales : gastralgies, nausées, phénomènes diarrhéiques

Pour les auteurs anglais, symptômes souvent si minimes que le malade les décrit rarement spontanément. Quelques cas ont pu être traités des années de suite avec interruption temporaire pendant les mois d'été.

Hope a traité 200 malades pendant 27 mois sans effets secondaires gênants, de même Wichmann dont l'expérience portait sur 32 malades traités pendant 32 mois.

Leclerc (P) sur une expérience portant sur 52 malades soumis au traitement étalé sur 1 à 2 mois, relève :

- 2 cas ayant présenté un "malaise digestif" difficile à définir et ayant disparu spontanément en quelques jours.
- 1 cas de diarrhée apparue avec des doses de 50 mg et spontanément résolutive après diminution des doses.
- l'absence de modification du sommeil nocturne, d'action sédative ou de signes dépressifs psychiques.

Heidelman et Lindenberg remarquent qu'il n'existe ni accoutumance, ni assuétude, ni affaiblissement de l'effet après observation de nombreux malades traités pendant des années.

Le Professeur Cloarec (M) dont l'expérience porte sur 52 malades traités de 8 jours à 10 mois, note la tolérance parfaite tant au point de vue digestif que général dans 49 cas. Il note même qu'un de ses patients, malgré des antécédents digestifs chargés, a très bien supporté le produit. Dans 3 cas, une intolérancedigestive a été notée, nécessitant l'arrêt du traitement.

Enfin Bourdon (C) dans sa thèse portant sur un essai de traitement des acouphènes par le moxisylyte, remarque que dans la plupart des cas le produit a été bien supporté. Elle relève :

- 1 cas de gastralgies apparues après 1 mois 1/2 de traitement
- 1 cas d'aggravation des acouphènes
- 1 cas d'accentuation des acouphènes avec nausées et migraines
- 1 cas de chute tensionnelle chez un normotendu.

Elle souligne également l'absence de troubles du sommeil, d'asthénie ou de troubles psychiques dépressifs.

Enfin, notons qu'au cours de différentes expérimentations cliniques toutes les voies d'administration ont été utilisées.

- Voie orale : pour les auteurs anglais, l'efficacité débuterait en 30 minutes, maximale en 1 heure, 1 heure 30; l'efficacité resterait maximale pendant 1 heure puis décroitrait pendant 2 heures environ. Une administration toutes les 4 heures donnerait donc une bonne couverture.

- Voie parentérale : S/C, I.M ou I.V. Notons que les auteurs anglais conseillent de faire les I.V. lentement et recommandent aux patients de se reposer pendant 1/2 heure après l'administration.

ETUDES CLINIQUES

- Partant des propriétés pharmacologiques, sympatholytiques du Moxisylyte, les quelques études cliniques parues en France jusqu'à ces dernières années ont essentiellement recherché les effets de la drogue sur la circulation générale et se sont attachées à faire de ce nouvel agent sympatholytique une nouvelle arme possible dans le traitement de l'hypertension artérielle de l'adulte.

Différemment, les nombreux travaux allemands et anglais soulignent ce qui pour eux représente l'action principale de cette drogue en clinique : son activité spasmolytique marquée sur le muscle lisse artériel et par conséquent son intérêt vraisemblable pour traiter les troubles vasculaires périphériques.

Avant d'en aborder l'étude instructive et à notre avis assez démonstrative, nous rappellerons les effets tensionnels obtenus après administration de Moxisylyte.

1 - RESULTATS DES TRAVAUX CLINIQUES SUR LE MOXISYLYTE DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

- Bersmeir rapportait en 1953 le résultat de ses travaux en expérimentation humaine.
Etudiant l'annulation et même l'inversion de l'effet hypertensif d'une injection intra-veineuse de 0,2 mg/kg d'adrénaline par des doses de 1,5 à 2 mg/kg de moxisylyte, il observait après administration de ce corps que la variation moyenne de la pression systolique était supérieure à celle de la pression diastolique. Par contre, quant à l'effet inverseur vis à vis de l'adrénaline, c'était la variation moyenne de la pression diastolique qui était la plus importante.

- Les effets thérapeutiques de moxisylyte dans les hypertensions artérielles sont rapportés dans la thèse de Leclerc (P) 1961.
Cette étude porte sur 52 femmes pensionnaires d'un hospice de vieillards agés de 54 à 89 ans, toutes hypertendues de longue date et dont la tension artérielle minima était supérieure à 11 dans une période d'observation antérieure de 1 mois.

- Les contrôles tensionnels ont été faits de façon régulière (deux fois par semaine) et dans des conditions rigoureusement identiques.

- La durée du traitement variant de 1 mois à 2 mois, il observe :
  - dans 38 cas, une chute de la pression diastolique
  - dans 41 cas il existe une chute de la pression systolique
  - les signes fonctionnels d'hypertension artérielle existant chez 24 malades disparaissent chez 19 d'entre eux.

- Enfin, terminons par le rapport d'expertise du Professeur Cloarec portant sur 52 malades des deux sexes, âgés de 30 à 80 ans - le maximum des observations se situant de 51 à 60 ans, la posologie quotidienne allant de 2 à 4 comprimés dosés à 30 mg sur une durée de 10 jours à 6 mois - ce traitement a été institué après qu'on ait respecté une période d'observation; il n'y fut adjoint aucune autre thérapeutique hypotensive ou diurétique.

Parmi ces malades :
- 21 hypertendus avec ou sans signes fonctionnels
- 12 cas d'hypertension artérielle avec arthrose
- 10 cas d'arthrose
- 3 cas d'athérosclérose coronarienne ou cérébrale isolée
- 3 cas de vertiges et migraines
- 3 cas de troubles neurovégétatifs.

Globalement les résultats ont été très bons dans 19 cas, bons dans 15 cas, assez bons dans 2 cas, moyens dans 4, nuls dans 10 et ininterprétables dans 2 cas.

En fonction des indications ;
- sur les chiffres tensionnels : 18 résultats bons ou très bons sur 33 cas.
- sur les signes fonctionnels accompagnant l'hypertension artérielle (arthrose, vertiges, malaises, bouffées vasomotrices, céphalées, troubles du sommeil, troubles neurotoniques angor, troubles visuels) 20 résultats bons ou très bons sur 28 cas.
- sur l'arthrose isolée (10 cas) ou associée à l'hypertension artérielle (12 cas) : 11 résultats bons ou très bons sur 18 cas.

- sur 9 observations de différentes manifestations (vertiges, migraines, athérosclérose cérébrale, angor, manifestations neurovégétatives) : très bons dans 3 cas, moyen dans 1 cas.

Et l'auteur conclut à l'efficacité du produit dans le traitement des hypertensions artérielles isolées mais surtout celles accompagnées de manifestations fonctionnelles, les meilleurs résultats ayant été enregistrés précisément sur celles-ci.

2 - ETUDE DE L'ACTIVITE SPASMOLYTIQUE DU PRODUIT A L'ETRANGER

Travaux allemands

Van der Wolk (1952) mesurant la pression de l'artère centrale de la rétine au dynamomètre, avait montré que la thymoxamine entrainait une dilatation considérable des vaisseaux cérébraux après constriction par le froid.

Weigelin et Nissel -1955 - rapportent sensiblement les mêmes résultats.

Heidelman en 1954, Schultten et Stuttgen à la même époque, observent,après administration de cette substance, une élévation marquée de la température cutanée des extrémités.

De même, Blaisch et Gerlach obtiennent 6 fois sur 12 après injection de 5 mg de thymoxamine, une augmentation de la température cutanée des pieds et des mains se maintenant pendant deux heures et demie.

Quelques auteurs, tels Lindenberg et Wichmann ont fait porter leurs essais sur les céphalées (quelles que soient les pathogénies auxquelles elles aient été rattachées : hypersympathicotonie, troubles végétatifs cérébraux ou troubles vasculaires cérébraux).

Lindenberg a observé sur 21 migraines une amélioration plus ou moins importante mais constante. Dans un certain nombre de cas une action préventive a pu même réalisée par voie orale, la voie sous-cutanée étant réservée à l'action curative.

Plus démonstratives encore se révèlent les nombreuses études faites sur des malades porteurs de troubles circulatoires périphériques des extrémités. Outre le fait que :

- Wichmann, en 1953, rapporte sur une série de 38 patients paraplégiques une amélioration des troubles trophiques et de la circulation cutanée.

- Rossaleck conseille le moxisylyte pour le traitement de fond de la claudication intermittente.

- Dans le traitement des artérites par artériosclérose Grewe (1955) considère que ce médicament a la même valeur thérapeutique que le blocage sympathique paravertébral.

Bischko et Ryvarden (1956) ont traité des malades ayant des troubles artériels des membres inférieurs, pour la plupart une thrombo-angéite oblitérante. 28 étaient hypertendus, 5 diabétiques. La durée du traitement a été de 4 à 6 semaines, à raison de 1 ampoule de 5 mg en intra-musculaire chaque jour.

- Ils ont obtenu 20 très bons résultats et 12 bons résultats, répartis principalement dans les cas de maladie débutante.

- Le médicament a été modérément efficace dans les cas les plus sévères.

- Lorsqu'il y avait une hypertension artérielle associée, ils ont constaté une effet hypotensif.

- Il y a eu une amélioration notable du flux sanguin dans le pied, attribuée à l'amélioration probable de la circulation collatérale.

- 8 malades n'ont pas été améliorés. Ils étaient au stade avancé de la maladie (douleur continue, ulcération ou gangrène).

Schell (1956) dans le traitement des troubles vasculaires périphériques a obtenu de bons résultats sur le spasme vasculaire périphérique.
Le résultat a été plus minime, voire nul, dans le cas d'obstruction inflammatoire ou dégénérative des petits vaisseaux car même une vaso-dilatation périphérique ne peut suffire. L'élimination du vaso-spasme ralentit probablement le processus dégénératif de la gangrène progressive des orteils mais ne peut en affecter le mauvais pronostic.

Dans une série de 20 patients souffrant de maladies vasculaires périphériques, Melhorn (1957) a comparé les effets des stimili physiologiques et pharmacologiques sur la durée et l'intensité de réchauffement des extrémités.
Chez des patients sévèrement atteints (douleur au repos, périmètre de marche très diminué, début de lésions trophiques) les injextions de

Thymoxamine ont été suivies d'une élévation nette de la température locale des extrémités.

Données cliniques extraites des travaux anglais :

Nous avons eu communication personnelle de travaux anglais récemment effectués et non encore publiés concernant les effets thérapeutiques de la thymoxamine sur les maladies vasculaires périphériques.

1 - une étude clinique portant sur le traitement des engelures par la thymoxamine conclut que les résultats sont identiques dans cette affection à ceux obtenus avec la tolazoline mais que la thymoxamine entraine moins d'effets secondaires.

2 - un autre auteur, après une étude clinique non encore publiée et portant sur 1000 cas de maladies artérielles périphériques, a choisi la thymoxamine comme vasodilatateur pour les raisons suivantes :

- efficacité
- non toxicité
- non hypertensif
- entrainant peu de réactions secondaires
- agissant 12 à 24 heures
- efficace par voie orale.

Cette étude lui a permis de conclure aux résultats suivants :

- la thymoxamine entrainerait une vasodilatation en cas de désordres spastiques (maladie de Raynaud) et en cas de maladie artérielle occlusive.
  Ceci étant prouvé par la pléthysmographie et par la clinique.
- diminution considérable de spasme au cours des maladies de Raynaud et réduction des crises en nombre et en sévérité.
- spasme veineux associé supprimé dans la thrombo angéite oblitérante
- périmètre de marche amélioré chez l'artéritique.
- il n'a pas été observé d'hypotension artérielle avec les doses habituellement utilisées, celà pouvant se produire avec des doses plus élevées.
- les tracés pléthysmographiques montrent que le membre malade est amélioré et que le membre non atteint est également dilaté et ceci d'une manière plus marquée que du côté affecté.

- la thymoxamine a pu être donnée pendant de longues périodes (plusieurs années) avec interruption pendant les mois d'été.

3 - D'autres auteurs (1965) dans une série de 47 cas d'une part, et dans une série de 120 cas d'autre part, ont fait un rapport concernant l'efficacité des drogues vaso dilatatrices au cours d'affections occlusives artérielles.

L'étude s'est faite en deux parties :

- d'abord pour déterminer l'efficacité relative de types variés de drogues basée sur leurs mécanismes d'actions pharmacologiques.
- puis pour essayer de vérifier les raisons de l'échec des drogues chez quelques patients souffrant de maladie artérielle occlusive. L'intention éventuelle fut de déterminer s'il est possible de sélectionner quels patients seraient susceptibles de bénéficier d'une thérapeutique par les vaso-dilatateurs.
- tous les malades étudiés avaient une occlusion de l'artère fémorale superficielle ou du segment iliaque de l'aorte.
- pour simplifier, les drogues ont été administrées par voie intra-veineuse.
- les auteurs ont étudié :
  - la mesure de la pression de perfusion distale
  - la mesure de la résistance périphérique
  - la mesure du débit dans l'artère fémorale
  - la mesure du débit cardiaque par un indicateur de dilution
  - la mesure du temps de transit moyen de la circulation dans le membre inférieur
  - l'enregistrement de la pression sanguine intra-artérielle
  - la mesure de la température cutanée.

- plusieurs types de drogues ont été utilisés :
  - vaso-dilatateurs comme papavérine et tolazoline
  - isoxsuprine : agent bêta mimétique adrénergique qui possède aussi une légère action alpha-bloquante
  - la thymoxamine : agent alpha bloquant hautement spécifique.

Les résultats obtenus ont été les suivants :

1 - Avec les vasodilatateurs (papavérine - tolazoline) qui ont une directe sur les cellules musculaires lisses des parois vasculaires, on a constaté une augmentation du débit dans l'artère fémorale mais non dans le mollet (territoire musculaire) ou dans le pied (territoire cutané). Ceci en raison de l'existence d'un shunt proximal à travers l'importante masse musculaire de la cuisse.

2 - Le composé bêta mimétique (Isoxsuprine) sembla affecter principalement la circulation dans le mollet.
Sur 12 patients étudiés, 4 d'entre eux ont présenté une augmentation de débit dans le mollet allant jusqu'à 100 %.

- chez les autres, au contraire, pas de changement du débit, voire même une chute de débit.
- chez 3 sujets seulement ont été étudiées les variations du débit cardiaque et du débit de l'artère fémorale par des indicateurs de dilution.

Mais tous montrèrent des variations similaires.

L'augmentation de débit dans le mollet s'est accompagnée d'une hypotension marquée et relativement persistante (n'excédant cependant pas 50' après l'injection intra-veineuse) et d'une tachycardie. Les courbes d'indicateur de dilution dans l'artère fémorale ont montré, après injection, un abaissement du temps de trasit moyen, avec décalage marqué du pic au début du tracé.
Les auteurs donnent plusieurs explications possibles pour ces notions :

- il paraitrait que la chute de la pression sanguine est - ce qui n'est pas surprenant - plus importante avec ces drogues qu'avec le composé alpha bloquant étudié ultérieurement, ces drogues affectant la circulation dans les muscles; ceci paraitrait être confirmé par les études initiales sur les drogues à action directe.
- l'échec de l'amélioration du débit périphérique (dans le pied) n'est pas associé à la déviation de flux en dehors de la jambe malade, mais plutôt à la redistribution du flux dans cette jambe, l'isoxsuprine tendant, à l'inverse de la thymoxamine, à dévier le flux des parties distales vers les parties proximales et des voies les plus lentes vers les plus rapides.

3 - L'administration de thymoxamine (ou moxisylyte) a entrainé une augmentation sélective de débit sanguin dans le pied.

- chez 26 patients, la drogue augmenta le débit périphérique de 60% en moyenne, l'effet étant maximum 15 minutes après l'injection intra-veineuse. Par contre il y eut peu de variation du débit dans le mollet.
- Cependant, sur l'ensemble des patients explorés, l'effet a été variable, la moitié environ montrant une augmentation du débit cutané allant jusqu'à 200% pour certains, les autres ne montrant pas de changement notable, certains même enfin présentant une chute du débit dans le pied.

Les variations dans les paramètres circulatoires généraux ont été étudiés chez 9 autres patients :

- chez ces patients, dont l'augmentation du débit circulatoire cutané était confirmé par pléthysmographie, on a constaté des modifications, d'ailleurs transitoires et discrètes, de la tension artérielle :
  - baisse initiale de la tension systémique, ne dépassant jamais chez aucun 20 mm Hg
  - baisse initiale de la pression distale au-delà de l'occlusion.

  De même, dans tous les cas, il y eut une légère tachycardie initiale. Chez 2 patients, il a été constaté ensuite un certain degré de brachycardie et d'hypotension considérées comme étant d'origine vaso-vagale (parasympathique).

  Chez tous, débit cardiaque et débit dans l'artère fémorale ont été augmentés de 40 à 80%, 15 à 25 minutes après l'injection.

- Les études, par indicateur de dilution, du débit dans la fémorale commune ont montré des variations intéressantes :

  Chez les malades chez qui la pléthysmographie montrait une augmentation du débit périphérique, l'allure de la courbe de dilution, après injection du produit s'est modifiée, présentant un décalage du pic de débit vers la jambe indiquant un temps de passage de l'indicateur à travers la jambe plus long avec augmentation du temps moyen de transit confirmant donc la déviation du flux sanguin vers

le pied. On peut penser que la drogue alpha bloquante affecte principalement les vaisseaux cutanés et paraît tendre à dévier le flux soit des parties proximales aux parties distales du membre inférieur, soit des circuits rapides vers les plus lents.

Au contraire, chez les malades qui ne bénéficièrent pas d'un débit distal augmenté, il ne fut pas constaté d'augmentation du temps de transit, même si le débit dans la fémorale commune était remarquablement augmenté.

Aux termes de ces travaux, leurs auteurs concluent que quelques vasodilatateurs peuvent donc avoir un effet bénéfique sur les maladies occlusives artérielles, mais que leur effet devrait être testé chez chaque sujet par une étude pléthysmographique préalable.

CONCLUSIONS

La thymoxamine ou moxisylyte est un produit de synthèse de toxicité très faible, caractéristique par ses propriétés pharmacologiques expliquant ses effets cliniques particuliers.

- Sympatholytique majeur, par antagonisme compétitif et réversible de la nor-adrénaline au niveau des alpha récepteurs adrénergiques localisés dans l'intimité de la paroi lisse vasculaire, il diffère des autres drogues alpha bloquantes adrénergiques.

- Celles-ci sont, pour la plupart, peu spécifiques, responsables d'effets secondaires fréquents, de gravité variable ; leur action vaso dilatatrice au cours du traitement des maladies vasculaires périphériques s'est révélée le plus souvent décevante et peu efficace en raison du manque d'augmentation du débit sanguin dans le mollet (territoire musculaire) ou dans le pied (territoire cutané) malgré un flux sanguin augmenté à travers la région proximale du membre. Ceci du fait d'un shunt proximal à travers l'importante masse musculaire de la cuisse.

- Le moxisylyte diffère de ces produits par :

1) une étroite spécificité d'action pharmacologique : Il ne bloque pas l'activité des bêta-récepteurs. Il ne modifie pas les réponses de l'aorte de lapine à l'angiotensine. Il n'a pas été constaté d'action bloquante sur les récepteurs à la 5-Hycroxy-tryptamine. Ces faits peuvent expliquer la tolérance du produit, reconnue excellente par la plupart des expérimentateurs.
Les réactions secondaires, quand elles existent, sont le plus souvent minimes : nausées, gastralgies, migraines ou rougeur de la face. Elles nécessitent exceptionnellement l'interruption ou l'arrêt définitif du traitement.

2) Les effets vaso dilatateurs électifs : L'activité principale du produit en clinique, semble être une action spasmolytique marquée sur le muscle lisse artériel, fait souligné par les travaux alle-

mands et anglais consacrés à l'étude de ce corps.
Son activité pharmacologique alpha-bloquante semble porter principalement sur les récepteurs adrénergiques de la peau des pieds et des mains.
Les résultats cliniques précédemment rapportés sembleraient le prouver de manière assez sensible.
Les études pléthysmographiques portant sur de nombreux malades ont montré dans une large proportion des cas que la drogue tendrait à augmenter le débit cutané circulatoire ainsi que le débit sanguin dans l'artère fémorale mais sans affecter le débit dans le muscle.

Elle tendrait également à dévier le flux sanguin des parties les plus proximales vers les plus distales. Le temps de transit moyen à travers le membre inférieur a été plus long, confirmant ainsi la déviation du flux sanguin vers le pied.
Le mode d'action du moxisylyte est tout à fait différent et serait plus efficace que celui des drogues bétamimétiques, telle l'isoxsuprine, vaso dilatatrices des territoires musculaires et qui entrainent une redistribution du flux dans la jambe tendant à dévier le flux des parties distales aux régions proximales.
On peut donc considérer qu'il s'agit d'un agent pharmacologiquement valable ; il a été trouvé actif aussi bien lors des administrations par voie orale que lors des injections parentérales ; des effets bénéfiques certains ont été constatés lors des essais thérapeutiques d'affections vasculaires périphériques.
Il sera donc sûrement intéressant et profitable de faire porter les essais cliniques de ce médicament en France - certaines études sont d'ailleurs déjà en cours - dans les indications proposées par les expérimentateurs étrangers.
Ces auteurs retiennent comme principales indications celles qui sont liées à toutes les manifestations vaso-motrices des vaisseaux périphériques.

- Mains et pieds froids
- Erythème pernio
- Acrocyanose
- Erythrocyanose

- Ischiémie organique matinale périphérique
- Engelures
- Claudication intermittente à ses débuts.

Ils précisent toutefois qu'il serait préférable de tester l'effet du produit sur chaque sujet par une étude pléthysmographique préliminaire.

BIBLIOGRAPHIE

A - PHYSIOLOGIE ET PHARMACOLOGIE GENERALE

- MALMEJAC (J) Eléments de physiologie (1962)
- BAILLET (J) et BRIOT (C) physiologie hémodynamique et nutritionnelle des artères de grande et moyenne importance R.P, 1963, XIII, n° 34 4047 4055.
- GOODMAN (L.S.) et GILMAN (A) the pharmacologycal basis of thérapeutics - 3Rd - Edition, 1965 - Mac Millan Company - New-York.
- FOLKOW (B) nervous control of the blood vessols - Physiol.Rev 1956, 35,629.
- FOLKOW (B) Role of the nervous system in the control of vascular tone circulation 21, 760.
- UVNAS (B) Sympathic vasodilator system and blood flow Physiol. Rev, 1960, 40 - Suppl. 4,19
- NICOL (P.A.) et WEBB (R.L.) blood circulation in the subcutaneous tissue of the living bat's wing - Ann N.Y. Acad. Sci. 1946, 46, 697.
- HAZARD (R), CHEYMOL (J), LEVY (J), BOISSIER (J.R.), LECHAT (P) Manuel de pharmacologie - 1963.

B - ETUDES CLINIQUES ET EXPERIMENTALES DU MOXISYLYTE

I - Etudes expérimentales

- BIRMINGHAM (A.T.) and SZOLCSANYI (J) Compétitive blokade of adrenergic - alpha - receptors and histamine - receptors by thymoxamine J. pharm. pharmacol. 17, 449 - 458, 1965
- GREEF (K) und (SCHÜMANN (H.J) Arzneimitt. Forsch., 3 - 341 - 345 - 1953

- MERCIER (J) Etudes des propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de 6 - acétoxy-Thymoxyéthyl de méthyl di méthyl aminé.
Rapport d'expertise - 1958.

2 - Etudes cliniques

- BERNSMEIR (A) und BECKER (J) Dtsch. Arch. Klein. Med., 200 - 463 1953.
- BLAISCH et GERLACH Arzn - Forsch., 9 - 49 1955
- BISCHKO (J) and RYVARDEN (A) (traitement des troubles vasculaires périphériques avec l'opilon) Wien. Med. Wschr., 106 - 607 - 1956.
- BOURDON (C) Th. Med. Paris 1964. Contribution à l'étude des tintements d'oreille et essai de traitement par un sympatholytique majeur.
- CLOAREC (M) expertise clinique du Carlytène Fort "comprimés" sept. 1964
- GREVE (H.E.) Recherches comparatives sur l'action du blocage dirigé par la procaîne du cordon du grand sympathique et inhibition des terminaisons nerveuses sympathiques par effet sympatholytique. Zbl. Chir. 80. H. 35 - 1935.
- HEIDELMANN (G) et NEUMANN (H) (Résultats des essais cliniques avec opilon, un agent sympatholytique) Medizinische, 9, 294, 1954.
- HOPE : Contribution au diagnostic et à la thérapeutique des céphalées chroniques.
Med. Klein., 94, 425 - 1955.
- JOUVE (A) et BOURDE (C) Que reste-t-il de la pathologie vasomotrice des artères. R.P., XIII, 34, 4095 - 1963.
- LINDENBERG : traitement médicamenteux des suites de lésions cérébrales.
Med. Klin., 48, 633 - 1953.
- MELHORN (H) (évaluation clinique des troubles vasculaires périphériques) Medizinische. 13 : 464, 1957.

- ROSSLECK (H) (Traitement de la claudication intermittente) Ther - gegenwart., 94, 8 - 1955.
- SAUTOT (J) Principes actuels du traitement des occlusions artérielles chroniques. R.P., XIII, n° 34, 4.2I9 - 1963.
- SCHNELL (H) (Traitement des troubles vasculaires périphériques avec l'opilon) Med. Klein.; 5I : 2133 - 1956.
- SCHULTEN et STUTTGEN (G) Med. Klin., 49 : 2034, 1954.
- WAN DER WOLK (D) (Mode d'action du dilatol et de l'opilon sur la circulation cérébrale) M.D. Thesis. Bonn - 1952.
- WEIGELIN (H) (Traitement des états végétatifs consécutifs à des traumatismes crâniens) Med. Wschr., 77 : 1767, 1952.
- WEIGELIN et NISSEL (Preuves d'action d'un sympatholytique par la dynamométrie fonctionnelle) Artz. Wschr., 10 : 360, 1955.
- WICHMANN (G) Contribution au traitement des troubles végétatifs des lésions transversales. Munch. Med. Wschr., 95 : 373, 1953.